

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Volker Becker

Zur Histochemie der Gliazellverfettung des Großhirns im frühen Säuglingsalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Elisabeth Pfirschke
aus Hückeswagen

1972

1973 № 214



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Volker Becker

Zur Histochemie der Gliazellverfettung des Großhirns im frühen Säuglingsalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Elisabeth Pfirschke
aus Hückeswagen



Dekan: Prof. Dr. H. Pauly
Referent: Prof. Dr. H. Schmidt
Korreferent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 11. 1972

	Seite
Einleitung	2
Untersuchungsgut und Methoden	4
Ergebnisse	6
Diskussion	9
Zusammenfassung	24
Literaturverzeichnis	26

E i n l e i t u n g

Seit VIRCHOW 1865 als Erster über eine herdförmige und diffuse Verfettung der Gliazellen Neugeborener, die er als " Fettmetamorphose " bezeichnete, berichtete, ist dieser Befund bis auf den heutigen Tag Gegenstand zahlloser Untersuchungen geworden. VIRCHOW sah in dieser Verfettung ein pathologisches Geschehen und bezeichnete die ihm zugrunde liegende Krankheit als " Kongenitale Encephalitis und Myelitis." Kurze Zeit später befaßte sich JASTROWITZ mit diesem Befund. Er untersuchte über 80 Gehirne von Früh- und Neugeborenen und machte die überraschende Feststellung, daß sich die Verfettung immer in der Nähe der Ventrikel und des Balkens befanden, und daß sie bei allen von ihm untersuchten Präparaten vorkamen. Aus diesen Befunden schloß er, daß es sich bei der Verfettung um etwas Physiologisches handeln müsse, und nahm an, daß die Fettbildung mit der Myelinbildung in Zusammenhang stehe, vielleicht sogar ein Nebenprodukt der Myelinentstehung sei.

Durch diese neue Ansicht von JASTROWITZ wurden die Befunde VIRCHOWS zu einem wissenschaftlichen Problem, da weder er noch JASTROWITZ einen wirklichen Beweis für ihre Ansicht liefern konnten.

Als man dann Kindergehirne häufiger und systematischer untersuchte (z.B. FISCHL 1899, SEITZ 1907),

wurden wieder Zweifel an der encephalitischen Genese VIRCHOWS laut. Wegen der Häufigkeit des Befundes setzte sich die Meinung, daß es sich bei den Fettablagerungen um einen Normalbefund handle, immer mehr durch. WOHLWILL erklärte sich 1921 dahingehend, daß lokalisierte Ansammlungen von Fettkörnchenzellen, die von ihm fast immer an der lateralen Ecke des Vorderhorns des Seitenventrikels gefunden wurden, pathologisch, diffus verteilte Gliazellen mit feinsten Fettröpfchen aber normal seien.

Der wissenschaftliche Streit war mit der Arbeit WOHLWILLS nicht beigelegt, denn schon 1923 veröffentlichte SCHWARTZ eine Arbeit, in der er an Hand seiner Untersuchungen die Verfettung der Gliazellen als traumatische Geburtsschädigung auffaßt, also wieder als etwas Pathologisches. Er weist ausdrücklich darauf hin, daß diese fetthaltigen Zellen nie in der Brücke, im Hirnstamm, in der Rinde und im Kleinhirn vorkommen, daß sich aber dort ebenfalls Myelin bilde. SCHWARTZ zieht daraus den Schluß, daß die Myelinentwicklung unabhängig vom Auftreten fettbeladener Zellen stattfinden muß.

Der Ansicht von SCHWARTZ, daß es sich um die Folgen eines Geburtstraumas handelt, schließt sich in neuerer Zeit NORMAN 1962 an. Als physiologisch und zur Myelinisation gehörig wurde die Gliazellverfettung von BEMBRIDGE (1956), BANIK, BLUNT und DAVISON (1968) gedeutet.

Eine der letzten Arbeiten über dieses Problem dürfte die von MICKEL (1970) sein, der an Hand histochemischer Methoden und Enzymbestimmungen versucht nachzuweisen, daß die verfetteten Gliazellen als Strukturkomponenten des Myelins aufzufassen sind. Obwohl MICKEL die Antwort auf das Vorkommen von Cerebrosiden und Sulfatiden und gewisser spezifischer Enzyme in den nichtmyelinisierten Gliazellen verneinen muß, glaubt er dennoch, daß man die Lipide der Gliazellen als Vorstufen des Myelins auffassen muß.

Aus dem also bis heute ungelösten Problem der Bedeutung der Gliazellverfettung entstand die vorliegende Arbeit, die versucht, mit spezifischen histochemischen Methoden die einzelnen Lipoidbestandteile der verfetteten Gliazellen zu analysieren. An Hand der tatsächlich vorhandenen Lipide und der später im Myelin vorkommenden, soll abgewogen werden, ob es sich bei den verfetteten Gliazellen tatsächlich um Vorstufen des Myelins handeln kann, oder ob sie nicht doch als etwas Pathologisches anzusehen sind.

Untersuchungsgut und Methoden

Untersucht wurden 18 Gehirne von Kindern im Alter von 1 Tag bis zu 3 Monaten. Es wurde darauf geachtet, daß es sich bei den ausgesuchten Fällen nicht um

cerebral geschädigte Kinder handelte, sondern um solche, die an internen Erkrankungen (Mißbildungen von Seiten des Herzens, Ösophagusatresien, usw.) verstorben waren.

Die Gehirne wurden in 10% igem Formol-Calcium für 6 - 12 Stunden fixiert. Anschließend wurden Gefrierschnitte von der Umgebung der Seitenventrikel und der Brücke hergestellt. Als Kontrolle für die Richtigkeit der Methoden wurden Leberschnitte verwandt. In allen Präparaten fanden sich in den ventrikelnahen Gebieten mit der gewöhnlichen Sudan III - Färbung die verfetteten Gliazellen, während sie in der Brücke immer fehlten.

Zur genaueren Differenzierung der in diesen verfetteten Gliazellen enthaltenen Lipide wurden folgende spezifische Fettfärbemethoden durchgeführt:

1. Nilblau - Sulfat - Methode nach CAIN (1947)
zur Unterscheidung neutraler und saurer Lipide
2. Nachweis freier Fettsäuren
nach der Methode von FISCHLER
3. Nachweis von Cholesterin und Cholesterinestern
nach der Methode von SCHULTZ
4. Saurer Hämatintest nach BAKER
zum Nachweis von Phospholipiden
5. Sudan - Rot - B - Methode
zum Nachweis von Cholesterinestern und Triglyceriden

6. Plasmalogen Nachweis
nach der Methode von FEULGEN an unfixiertem Material
7. Markscheidenfärbung in 1% iger Essigsäure
mit Kresyl - Violett
Methode nach HIRSCH und PEIFFER
8. Markscheidenfärbung mit Luxol - Fast - Blue
Methode nach KLÜVER - BARRERA
9. Methasol - Fast - Blue - 2G - Methode
zum Nachweis von Sphingomyelinen in Abwandlung
der Kupfer - Phtalocyanin - Reaktion für
Gefrierschnitte nach DIEZEL
10. PAS - Färbung nach HOTCHKISS 1948
Methode zum Nachweis zuckerhaltiger Lipide
11. Sudanschwarz - B - Methode
zum Nachweis von Lipiden
12. Alkalische Phosphatase - Nachweis
mit der Azokupplungsmethode nach PEARSE
13. Saure Phosphatase - Nachweis
mit der Bleinitratmethode nach GOMORI

E r g e b n i s s e

Die Nilblau - Sulfat - Methode, bei der sich die Neutralfette r o t oder r o s a färben, zeigte in allen Fällen ein positives Ergebniss. Mit dieser Methode lassen sich gleichzeitig die sauren Fette darstellen, die b l a u gefärbt sind.

Für das Vorhandensein saurer Lipide ergab sich jedoch kein Anhaltspunkt, da sich in k e i n e m der Schnitte die Gliazellen blau färbten.

Ebenso negativ fiel der Nachweis freier Fettsäuren in allen Schnitten aus, da sich keine d u n k e l - b l a u b i s s c h w a r z e Färbung der Gliazellen ergab.

Cholesterin und seine Ester sind nach der Methode von SCHULTZ, die Ester allein mit Sudan - Rot darstellbar. Bei der Methode nach SCHULTZ färben sich Cholesterin und seine Ester g r ü n , die Reaktion verlief positiv (Abb.1)

Der Nachweis von Cholesterin mit Sudan - Rot beruht auf einer besonderen Eigenschaft der Cholesterine, nämlich ihrer Doppelbrechung, die von KAISERLING (1910), ASCHOFF (1909) und KAWAMURA (1911) untersucht wurde: im unfixierten Gewebe erscheint Cholesterin in Form doppelbrechender Tröpfchen (flüssige Sphärokristalle), bei Fixierung werden die Tröpfchen in nadelförmige Kristalle umgewandelt, was durch die Sudanfärbung nicht beeinträchtigt wird. Diese Doppelbrechung ließ sich in allen Schnitten nachweisen (Abb. 2).

Ebenfalls in allen Fällen positive Ergebnisse lieferte der saure Hämatintest nach BAKER zum Nachweis von Phospholipiden, bei dem sich die Gliazellen d u n k e l b l a u b i s b l a u s c h w a r z anfärben.

Bei der Markscheidenfärbung mit Kresyl - Violett nach der Methode von HIRSCH und PEIFFER färbten sich die Gliazellen n i c h t an. In Fällen, in denen bereits die Myelinisation begonnen hatte, stellten sich die Markscheiden r o t dar. Die rote Färbung beruht auf den in den Cerebrosiden enthaltenen sauren Schwefelsäureestern.

Negativ fiel die Untersuchung auf Plasmalogen, einem Acetalphosphatid aus.

Die PAS - Reaktion gilt als spezifische Reaktion kohlehydrathaltiger Verbindungen. Sie färbt also Ganglioside und Cerebroside, die einen Zuckeranteil, nämlich G a l a c t o s e in ihrem Strukturaufbau enthalten r o t an. Es ergab sich keine Anfärbung der Gliazellen, nur die fertigen Markscheiden stellten sich rot dar.

Der allgemeine Nachweis von Lipoiden mit Sudanschwarz-B fiel in allen Schnitten positiv aus (Abb.3)

Die von DIEZEL abgewandelte Methode nach PEARSE zur Bestimmung der Sphingomyeline mit Methasol - Fast - Blue - 2G - Lösung färbte die Markscheiden l e u c h t e n d g r ü n. Die Gliazellen dagegen färbten sich nicht an.

Die Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten (alkalische und saure Phosphatase), die sich als s c h w a r z e Körnchen in den Gliazellen darstellen, ergaben keine positiven Ergebnisse. Die Richtigkeit der Methoden wurde durch Kontrollschnitte von Lebergewebe bestätigt.

D i s k u s s i o n

Mit Hilfe der angewandten spezifischen Fettfärbemethoden lassen sich die in den Gliazellen und den Markscheiden, sofern solche schon gebildet waren, vorhandenen Fette weitgehend differenzieren.

Die Gliazellen enthalten:

1. C h o l e s t e r i n und geringe Mengen Ester
(Nachweis durch die Methode von SCHULTZ sowie mit Sudan - Rot).
2. N e u t r a l f e t t e (Triglyceride)
(Nachweis durch die Nilblau-Sulfat-Methode).
3. P h o s p h o l i p i d e
(Nachweis durch den sauren Hämatintest nach BAKER).

Mit allen übrigen spezifischen Fettfärbemethoden sind die Gliazellen bzw. die in ihnen enthaltenen Fette nicht darstellbar.

Die Markscheiden dagegen lassen folgende Bestandteile erkennen:

1. S p h i n g o m y e l i n e
(Grünfärbung allein der Markscheiden durch die Methasol - Fast - Blue - Färbung).
2. C e r e b r o s i d e
(Darstellung durch die PAS - Reaktion).
3. S u l f a t i d e
(Nachweis mit der Methode von HIRSCH und PEIFFER: die rote Färbung der Markscheiden beruht auf der Verbindung des Farbkomplexes mit den Schwefelsäureestern der Cerebroside).
4. C h o l e s t e r i n
(Nachweis wie bei den Gliazellen).

Aus dieser Gegenüberstellung ergibt sich, daß in den Gliazellen und Markscheiden lediglich das **C h o l e s t e r i n** als einziges Lipid gemeinsam enthalten ist, die anderen nachgewiesenen Lipide sind entweder nur in den Gliazellen (Neutralfette, Phospholipide), oder nur im Myelin (Sphingomyeline, Cerebroside, Sulfatide) enthalten.

In ihrer chemischen Struktur weisen diese Lipide große Unterschiede auf, wie ein kurzer Abriß über die Chemie der Lipide zeigen soll:

Als Lipide bezeichnet man Stoffe, die obwohl vom chemischen Standpunkt aus uneinheitlich, doch Gemeinsamkeiten in ihrer biologischen Funktion aufweisen.

Die Lipide unterscheiden sich von anderen Naturstoffen dadurch, daß sie sich praktisch nicht in Wasser, wohl aber in organischen Lösungsmitteln wie Benzin, Äther oder Tetrachlorkohlenstoff lösen. Aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung kann man die Lipide in verschiedene Stoffgruppen unterteilen:

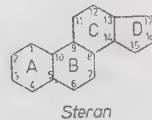
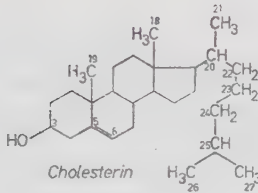
I. F e t t s ä u r e a b k ö m m l i n g e

einfache Lipide	komplexe Lipide
Fette Wachse	Phosphatide Glycolipide

II. I s o p r e n d e r i v a t e

Steroide (Cholesterin)	Carotinoide
------------------------	-------------

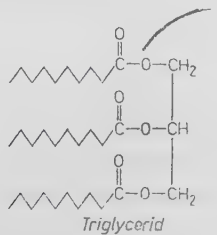
Man trennt also grundsätzlich in jene Lipide, die in ihren Molekülen Fettsäure enthalten und in solche, bei denen das nicht der Fall ist. Zur zweiten Gruppe zählt das Cholesterin, ein Abkömmling des Sterans.



Verestert ist das Cholesterin meistens mit ungesättigten Fettsäuren. Alle übrigen Lipide zählen zur Gruppe der Fettsäureabkömmlinge.

1. Einfache Lipide

Zu den einfachen Lipiden, den Fetten im eigentlichen Sinne, rechnen die Fettsäureester des dreiwertigen Alkohols G l y c e r i n. Handelt es sich bei den veresterten Fettsäuren um 2 oder 3 verschiedene Säuren, spricht man von T r i g l y c e r i d e n.



2. Komplexe Lipide

Die komplexen Lipide kann man einteilen in:

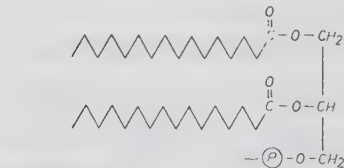
- A. Phosphatide
- B. Glycolipide

A. Phosphatide

Die Phosphatide können entweder Glycerin oder Sphingosin als Baustein enthalten. Dadurch ergibt sich eine weitere Unterteilung in:

1. Glycerophosphatide

Zu den Glycerophosphatiden gehören die Lecithine und Kephaline. Sie zeigen einen ähnlichen Aufbau wie die Triglyceride, nur daß eine Hydroxiäminoverbindung verestert ist, die basischen Charakter hat.



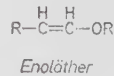
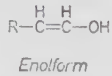
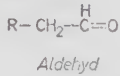
Lecithin

Kephalin

Glycerinphosphatid

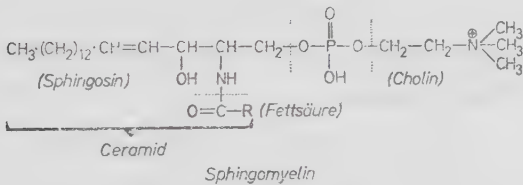
Den Glycerinphosphatiden nahe verwandt sind die Plasmalogene (FEULGEN). Es handelt sich bei ihnen um Enoläther, in denen statt einer Fettsäure der entsprechen-

de Fettsäurealdehyd in E n o l f o r m ätherartig gebunden ist.

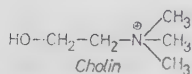


2. Sphingomyeline

Enthalten die Phosphatide neben der Fettsäure als Bestandteile noch Sphingosin, Phosphat und Cholin, so bezeichnet man sie als Sphingomyeline. Die Fettsäure ist amidartig an den Stickstoff des Sphingosins gebunden. Dieses Fettsäureamid wird als C e r a m i d bezeichnet.



Die Formel des C h o l i n s soll besonders hervorgehoben werden, da auf das Cholin an anderer Stelle näher eingegangen werden soll.



C h o l i n

B. G l y c o l i p i d e

Es handelt sich bei den Glycolipiden um phosphatfreie Substanzen. Man unterscheidet bei den Glycolipiden:

1. Cerebroside
2. Ganglioside

1. C e r e b r o s i d e

Die Cerebroside enthalten neben Sphingosin und einer Fettsäure an Stelle des Cholinphosphorsäurerestes einen Z u c k e r r e s t, und zwar handelt es sich bei den Cerebrosiden des Gehirns überwiegend um G a l a c t o s e. Ist eine Hydroxylgruppe der Galactose mit Schwefelsäure verestert, so handelt es sich um schwefelhaltige Cerebroside, sog. S u l f a t i d e, die ebenfalls im Gehirn vorkommen.

2. G a n g l i o s i d e

Da die Ganglioside in der weißen Substanz nicht vorkommen, wird auf sie nicht näher eingegangen.

Von diesen in ihrem chemischen Aufbau kurz charakterisierten Lipide, kommen in der Markscheide S p h i n g o m y e l i n, C e r e b r o s i d e und S u l f a t i d e (als chemische Variante der Cerebroside) als Hauptbestandteile vor.

Das Sphingomyelin läßt sich mit der Methasol-Fast-Blue-Färbung darstellen. Die Darstellung gelingt nur in den Markscheiden, nicht in den verfetteten Glia-

zellen. Ein wichtiger Baustein der Sphingomyeline, das Sphingosin, ist nach DIEZEL histochemisch mit allen bisher bekannten Methoden noch nicht zu erfassen. Es läßt sich daher nicht sicher ausschließen, ob dieser Baustein bereits in den Gliazellen vorhanden ist. Das fertige Sphingomyelin findet sich in den Gliazellen jedenfalls nicht.

Für den histologischen Nachweis der Cerebroside gibt es zwei Färbungen. Sie beruhen auf der Darstellbarkeit jeweils eines spezifischen Bausteins der Cerebroside:

- a) Die PAS - Färbung, die mit dem Zuckerbestandteil der Cerebroside (Galactose) reagiert.
- b) Die Kresylviolett - Färbung nach HIRSCH und PEIFFER, bei der eine Reaktion mit den sauren Schwefelsäureestern der Cerebroside (Sulfate) erfolgt.

Bei beiden Färbungen reagieren die Markscheiden positiv, die Gliazellen jedoch negativ.

Diese Befunde zeigen, daß in den Gliazellen die Bausteine der Cerebroside, nämlich G a l a c t o s e und S u l f a t e nicht nachweisbar sind.

Diese Tatsachen stimmen auch mit Untersuchungen von H. PILZ überein. PILZ untersuchte dünnstichtchromatografisch die weiße Substanz eines 1 Monate alten noch nicht myelinisierten und eines 4 Monate alten bereits myelinisierten Gehirns. Er fand in der Lipidzusammensetzung folgende Unterschiede:

	1 Monat	4 Monate
Freies Cholesterin	18,1%	19,4%
Cholesterinester	3,0%	<0,3%
Cerebroside vom Kerasintyp	--	4,3%
Cerebroside vom Cerebrontyp	--	8,1%
Sulfatide vom Kerasintyp	--	2,1%
Sulfatide vom Cerebrontyp	--	1,0%
C ₂₄ Sphingomyelin	<0,1%	2,3%

Diese Tabelle zeigt, daß dünn-schichtchromatografisch Cerebroside mit ihren schwefelhaltigen Komponenten, den Sulfatiden und Sphingomyeline vor der Myelinisation in der weißen Substanz nicht vorhanden sind. Die Cholesterinester nehmen ab, denn in der ausgereiften Markscheide findet sich nur noch freies Cholesterin.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam MICKEL. Er konnte in den verfetteten Gliazellen weder Cerebroside noch Sulfatide nachweisen. Auch seine Untersuchungen auf Esteraseaktivitäten, vor allem der β -Galactosidase-Aktivität verliefen negativ: lediglich die fertigen Markscheiden reagierten positiv.

Auch das läßt darauf schließen, daß die Galactose, der Zuckerbaustein der Cerebroside, die sicherlich mit Hilfe der Galactosidase angereichert wird, in den verfetteten Gliazellen nicht vorhanden ist.

Wenn MICKEL dennoch die Ansicht vertritt, die in den Gliazellen histochemisch fassbaren Lipide

mißten - auch wenn es sich dabei nicht um Bausteine des Myelins handelt - als " Strukturkomponenten " des Myelins angesehen und die Verfettung der Gliazellen damit als etwas Physiologisches gedeutet werden, setzt er sich in Widerspruch zu seinen Befunden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bis auf Cholesterin weder die typischen Markscheidenlipide nämlich Sphingomyeline, Cerebroside und Sulfatide, noch ihre Bausteine Zucker und Sulfate in den verfetteten Gliazellen vorkommen.

Mit den histologischen Fettfärbemethoden finden sich nur Phosphatide, Triglyceride, Cholesterin und seine Ester.

Diese Tatsache spricht nicht dafür, daß die Verfettung der Gliazellen etwas mit der Myelinisierung zu tun hat und weder als Vorstufe (MICKEL) noch als Rückstand (JELLINGER u. SEITELBERGER) derselben aufgefaßt werden kann.

Es liegt nahe, in der Fettphanerose der Gliazellen einen pathologischen Vorgang im Sinne einer Zellschädigung zu sehen, der über Störungen der Enzyme oder irgend eines anderen Regelkreises innerhalb des Stoffwechsels der Zelle zu mikroskopisch sichtbaren reversiblen Fettablagerungen in der Zelle führt.

Diese Ansicht liegt umso näher, als es sich bei den Fettablagerungen in den Gliazellen - Neutralfett,

Phospholipide sowie verestertes und freies Cholesterin - um die gleichen Fette handelt, die sich bei der sog. d e g e n e r a t i v e n Verfettung parenchymatöser Organe, etwa der Leber, nachweisen lassen.

Es erscheint daher angebracht, auf die Voraussetzungen zytoplasmatischer Fettablagerungen kurz einzugehen, wie sie sich vor allem aus Untersuchungen zur Leberepithelverfettung ergeben haben.

Nach ALTMANN sind die Ursachen, die zu mikroskopisch sichtbaren Fettablagerungen in der Zelle führen, mannigfach. Aus der Art ihrer Entstehung ergeben sich zwei verschiedene Formen, die zu unterscheiden sind:

1. die körnige Fettablagerung

Sie beruht darauf, daß Störungen in der Fermentaktivität zu einem Mangel an energiereichen Phosphaten führen, die die Mitochondrien normalerweise selbst herstellen. Durch diesen Energiemangel kommt es zu einer Wasseraufnahme und damit zu einer Quellung und Gestaltveränderung der Mitochondrien (HARMAN und Mitarb. 1952, CLELAND und GLATER 1953). Daraus resultiert ein granulärer Zerfall der Mitochondrien, die als G r a n u l a im Cytoplasma auftreten. Diese Granula lassen sich mit Sudan III darstellen. Sie bestehen also vorwiegend aus nicht verarbeitetem Fett.

2. die tröpfchenförmige Fettablagerung

Schließen sich mehrere Granula zusammen, so verschwindet der granuläre Charakter, es wird das Fettröpfchen sichtbar.

Fällt der schädigende Faktor, der diese Reaktionskette ausgelöst hat weg, so sind die entstandenen Verhältnisse reversibel.

Zu den Ursachen, die zu diesen Mitochondrienveränderungen und damit zu den intrazellulär sichtbaren Fettröpfchen führen, zählen z.B. ein über das normale Maß gesteigerter intracellulärer Gehalt an Fetten. Es liegt entweder eine absolute Vermehrung oder eine abnorme Stoffaufnahme in die Zelle vor. Eine weitere Ursache ist die Abnahme der Bindungsfähigkeit des Plasmas für Fette, die dadurch eine relative Überladung der Zelle mit sich bringt. Die Hauptursache, die zur Verfettung einer Zelle führt, wird allgemein in einer Störung der intracellulären Verarbeitung des Fettes gesehen, die bei normalem Fettangebot an die Zelle durch ein vermindertes Sauerstoff-Angebot entsteht.

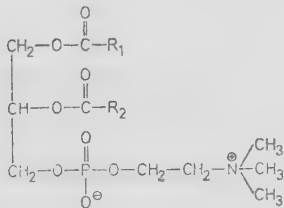
Wie die Verhältnisse bei den Leberepithelien liegen, hat man durch neuere biochemische Untersuchungen herausgefunden. Man hat die Umbauvorgänge kennengelernt, die für den Abbau und die Abgabe von Neutralfett notwendig sind (HÖRSTERBROCK 1950, LANG 1952, KETTLER 1954).

Sowohl der Abbau, als auch die Abgabe von Neutral-

fett sind nur möglich über eine Umwandlung der Neutralfette zu P h o s p h a t i d e n , d.h. also: an das Neutralfett muß ein Phosphorsäureester gebunden werden. Da diese Phosphorsäureesterbindung mit erheblichem Energieverbrauch verbunden ist, muß beispielsweise ein Sauerstoffmangel zu einer Anhäufung unverarbeiteten Neutralfettes in der Leberzelle führen, da die Zelle ohne Sauerstoff die notwendige Energie über die Mitochondrien nicht liefern kann. Versuche mit radioaktiven Phosphaten haben dann auch ergeben, daß bei Sauerstoffmangel jede Phosphatbildung unterbleibt (GOEBEL A: 1951). So bleibt das Fett, wenn Zufuhr und Aufnahme nicht erhöht sind, unverwertet liegen und zieht mit zunehmender Dauer eine intrazelluläre Stauung und ständige Vergrößerung der Fettröpfchen nach sich. Wird der ursächlich wirksame Faktor, etwa der Sauerstoffmangel beseitigt, so sind die entstandenen Fettablagerungen reversibel.

Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang des weiteren, daß beim Abbau der Neutralfette über den Weg der Phosphatidbildung neben Sauerstoff noch die Stickstoffbase C h o l i n eine Rolle spielt, die bekanntlich ein Baustein des Sphingomyelins ist: Wie bereits bei den chemischen Erläuterungen ausgeführt wurde, gehören die Sphingomyeline mit den Lecithinen und Kephalinen zur Gruppe der Phosphatide.

Aus Untersuchungen von LANG geht hervor, daß die Abgabe des Fettes aus der Leberzelle an das Blut in Form von *L e c i t h i n* erfolgt. Das Neutralfett wird also über den Weg der Phosphatidsynthese zu *Lecithin* umgebaut. Dieses kann aber nur entstehen, wenn genügend *S a u e r s t o f f* und *C h o l i n* als Stickstoffbase vorhanden sind.



Lecithin

Mit Versuchen an Hunden konnte LANG weiter nachweisen, daß gerade Cholin für die Phosphatidsynthese einen wichtigen Baustein darstellt, da er durch Verfütterung von Cholin bei Hunden mit einer Leberzellverfettung einen erheblichen Rückgang der Verfettung beobachten konnte.

Inwieweit sich die Verhältnisse bei der Verfettung der Leberzellen auf die Verfettung der Gliazellen des Gehirns übertragen lassen, muß offen bleiben. Als sicher dürfte es jedoch gelten, daß für die Um- und Abbauvorgänge der den Gliazellen zugeführten Lipide die gleichen Mechanismen verant-

wortlich sind wie in der Leberzelle. Man wird daher auch annehmen können, daß in Störungen dieser Mechanismen die Ursache der Lipidphanerose der Gliazellen liegt.

In diesem Zusammenhang wäre im Hinblick auf die Tatsache, daß die Gliazellverfettung, wie schon JASTROWITZ erkannte und später insbesondere SCHWARTZ hervorhob, nur im Mark, um die Seitenventrikel und im Balken vorkommt und damit auch ein Lokalisationsphänomen darstellt, zu diskutieren, ob die Beeinträchtigung der funktionellen Leistung der Mitochondrien als Ursache der intrazellulären Fettablagerung über eine in diesen Großhirngebieten wirksame lokale Hypoxie zustande kommen kann. Da die Gebiete, in denen die Gliazellverfettung angetroffen wird, dem Abflußgebiet der inneren Hirnvenen zugehören, wäre insbesondere zu diskutieren, ob nicht eine venöse Stauung in diesem Hirngebiet, die nach Untersuchungen von SCHWARTZ sowie SCHMIDT zumindest in der perinatalen Lebenszeit eine außerordentlich häufig nachweisbare Erscheinung ist, der ursächliche Faktor einer derartigen lokalen Hypoxie sein kann.

Es muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben, ob sich eine solche Annahme rechtfertigen läßt.

Eine weitere in diesem Zusammenhang auftauchende Frage wäre die nach der Bedeutung des Cholins im

Rahmen der Gliazellverfettung. Da Cholin - wie erwähnt - ein Baustein des Sphingomyelins und damit für die Myelinsynthese unentbehrlich ist, andererseits aber auch beim Abbau der Fette über die Phosphatidsynthese benötigt wird, könnte dies bedeuten, daß die Synthese des Sphingomyelins und damit wahrscheinlich die gesamte Markscheidenentwicklung so lange blockiert ist, so lange der Abbau und Abtransport des Neutralfettes über die Phosphatidsynthese mit Hilfe des Cholins nicht bewerkstelligt ist. Daraus wäre wiederum zu folgern, daß die Markscheidenentwicklung an den Stellen, wo verfettete Gliazellen auftreten, erst dann vor sich gehen kann, wenn der Abbau der Neutralfette über die vom Cholin abhängige Phosphatidsynthese abgeschlossen ist.

Insgesamt würde dies bedeuten, daß die Markscheidenentwicklung so lange blockiert ist, so lange

1. die Ursache der Verfettung nicht beseitigt ist
(z.B. eine die fermentative Leistung der Mitochondrien beeinträchtigende und damit die Phosphorsäureesterbindung verhindernde Hypoxie),
2. der Abbau und Abtransport der Fette über die Phosphatidsynthese mit Hilfe des Cholins nicht abgeschlossen ist.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Mit Hilfe spezifischer histochemischer Untersuchungsmethoden wurden die Lipide der verfetteten Gliazellen analysiert.

Die Ergebnisse lassen erkennen, daß es sich bei den Fettablagerungen der Gliazellen chemisch nicht um Vorstufen oder Bausteine der Myelinbildung handelt.

Es ist daher in dieser Lipophaneroese nicht etwas Physiologisches zu sehen, was dem Aufbau der Markscheide dient, sondern etwas Pathologisches, was die Bildung der Markscheide verhindert.

Deshalb wurde näher auf die Mechanismen eingegangen, die zu einer mikroskopisch sichtbaren Fettablagerung innerhalb der Zelle führen, die also für Umbau - und Abbauvorgänge verantwortlich sind.

Es wurde herausgestellt, daß pathologische Fettablagerungen nicht durch zu große Aufnahme oder zu geringe Abgabe der Zelle entstehen, sondern ihre Ursache in einer Hypoxie haben, die die fermentative Leistung der Mitochondrien beeinträchtigt.

Da man annehmen kann, daß gerade das sich entwickelnde Gehirn eine sehr große Stoffwechselaktivität aufweist, die aber auf der anderen Seite gerade in der Fetal - und Neugeborenenperiode sehr labil

ist, wäre es denkbar, daß bereits geringste Sauerstoffschwankungen ausgedehnte Stoffwechselstörungen nach sich ziehen und damit zu intrazellulären Fettablagerungen führen.

Es wurde weiter auf den Abbaumechanismus der verfetteten Zelle mit Hilfe der Phosphatidsynthese eingegangen und eine Theorie aufgestellt, die versucht, die Verfettung der Gliazellen als pathologischen Prozeß im Sinne einer Blockierung der Markreifung zu deuten.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALTMANN, H. W.:

Allgemeine morphologische Pathologie des
Cytoplasmas.

Handb. d. allg. Path. Bd.II 1.Cytoplasma

2. ASCHOFF, L.:

Zur Morphologie der lipoiden Substanzen.

Zieglers Beitr. 47, 1 (1901)

3. BANIK, N.L., BLUNT, M.J. and DAVISON, A.N.

Changes in the osmiophilia of myelin in the
prenatal infantile brain.

Brain, 57, 195-205 (1968)

4. BEMBRIDGE, B.A.

The problem of myelination in the central
nervous system with special reference to
the optic nerve.

Trans. ophthal. Soc. U.K. 76, 311-322 (1956)

5. CLELAND, K.W. and E.C. SLATER:

Respiratory granules of heart muscle.

Biochem. J. 53, 547 (1953)

6. DIEZEL, P.B.:

Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipide.

Springer Verlag Berl.-Heidelb.-Gött. (1957)

7. FEULGEN, R. und Th. BERSIN:

Zur kenntnis des Plasmalogens. Eine neuartige
Gruppe von Phosphatiden (Acetalphosphatide).

Z. phys. Chemie 260, 217 (1939)

8. FISCHL,:

Zur Kenntnis der Encephalitis beim Säugling.

Jahrb. f. Kinderheilk. 49, 58 (1899)

9. GOEBEL, A.:
Die Phosphatidneubildung in Leber und Nieren
von Ratten bei Atmung unter vermindertem
Sauerstoffpartialdruck.
(Untersuchungen nach der Indikatormethode mit
radioaktivem Phosphor.)
Beitr. path. Anat. 111, 244 (1951)
10. HARMAN, J.W. and M. FEIGELSON:
Studies on Mitochondria IV
The cytological localization of mitochondria
in heart muscle.
Exper. Cell Res. 3, 58 (1952)
11. HIRSCH v. Th. und J. PEIFFER:
Über histologische Methoden in der Differential-
diagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen.
Arch. f. Psych. u. Z. Neurol. 194, 88-104 (1955)
12. HÖRSTERBROCK, R.:
Experimentelle Untersuchungen über Leber-
verfettung.
Verh. dtsch. Ges. Path. 32, 163 (1959)
13. JASTROWITZ, M.:
Studien über Encephalitis und Myelitis des
ersten Kindesalters.
Arch. Psych. u. Nervenkr. 3, 162-213 (1872)
14. JELLINGER, K. und F. SEITELBERGER:
Perivascular accumulation of lipids in the
Infant Human brain.
Acta Neuropath. (Berlin) 19, 331-342 (1971)
15. KAISERLING, C.:
Nachweis, Vorkommen und Bedeutung der
Zell - Lipide.
Klin. Wschr. 2156, 1910

16. KAWAMURA, R.:
Die Cholesterinesterverfettung.
Jena (1911)
17. KETTLER, :
Parenchymschädigungen der Leber
Erg. Path. 37, 1 (1954)
18. LANG, K.:
1. Lokalisation der Fermente und Stoffwechsel-
prozesse in den einzelnen Zellbestandteilen
und deren Trennung.
2. Koll. dtsh. Ges. Physiol. Chemie S.24
Springer Verlag Berl.-Gött.-Heidelb. (1952)
2. Der intermediäre Stoffwechsel.
Springer Verlag Berl.-Gött.-Heidelb. (1952)
3. Leberverfettung und lipotrope Stoffe.
Med. klin. Wschr. 489, (1953)
19. MICKEL, H.S. and F.H. GILLES:
Changes in glial cells during human
telencephalic myelogenesis.
Brain 93, 337-346 (1970)
20. NORMAN, RM.:
In: Greenfields Neuropathology:
Edward Arnold (Publ.) 1963
21. PILZ, H.:
Dünnschichtchromatografische Lipoidstudien
vom normalen Hirngewebe und Myelin des
Menschen.
Dtsch. Z. Nervenkrh. 194, 150-166 (1968)
22. SCHMIDT, H.:
Untersuchungen zur Pathogenese und Ätiologie
der geburts-traumatischen Hirnschädigungen
Früh- und Reifgeborener.
Veröff. morph. Path. Heft 70 G.Fischer V. Stutt. 1965

23. SCHWARTZ, P.:

Erkrankungen des Zentralnervensystems nach
traumatischer Geburtsschädigung.

Z. ges. Neurol. Psych. 90, 263-468 (1924)

24. SEITZ, :

Über die durch intrauterine gehirnhämorrhagien
entstandenen Gehirndefekte und die Encephalitis
congenita.

Arch. f. Gynäkol. 83, 701 (1907)

25. VIRCHOW, R.:

Zur pathologischen Anatomie des Gehirns.

I. Congenitale Encephalitis und Myelitis.

Virchows Arch. path. Anat. 38, 129-138 (1867)

26. WOHLWILL, F.:

Zur Frage der sogenannten Encephalitis congenita

I. Über normale und pathologische Fettkörnchen-
zellbefunde bei Neugeborenen und Säuglingen.

Z. ges. Neurol. Psych. 68, 384-415 (1921)



Abb. 1: Zahlreiche verfettete Gliazellen mit positivem Ausfall der Cholesterin - Nachweis - Methode nach SCHULTZ



Abb. 2: Polarisationsoptisch-doppelbrechende Fetteinlagerungen in Gliazellen des Großhirnmarkes bei der Sudan - Rot - Methode



Abb. 3: Verfettete Gliazellen des zentralen Großhirnmarkes bei Sudan B Färbung.

L e b e n s l a u f

Am 11. Oktober 1945 wurde ich als viertes Kind des Dipl.-Ing. Paul Pfirschke und dessen Frau Elisabeth Pfirschke, geb. Dujardin, in Hückeswagen geboren.

Meine Schulzeit verbrachte ich bis 1961 in Aachen. Durch Versetzung meines Vaters nach Essen, legte ich an der Marienschule in Essen - Werden 1965 die Reifeprüfung ab.

Im gleichen Jahr begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Erlangen - Nürnberg und wechselte nach dem Physikum für 2 Semester an die Universität Düsseldorf über. Danach kam ich zurück nach Erlangen und bestand hier 1971/72 das Staatsexamen.

Anschließend verbrachte ich meine interne Medizinalassistentenzeit in der 4. Medizin der Städt. Krankenanstalten Nürnberg.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistentin in der Städt. Frauenklinik Nürnberg tätig.

Erlangen, den 11.10.1972

